



PATENTSCHRIFT

(19) DD (11) 261 158 A1

4(51) C 07 D 487/04

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D / 299 144 6 (22) 08.01.87 (44) 19.10.88

(71) Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Universitätsplatz 10, Halle, 4020, DD

(72) Böhm, Ralf, Prof. Dr.; Henkel, Lutz, Dipl.-Pharm.; Pech, Reinhard, Dr. Dipl.-Chem., DD

(54) Verfahren zur Herstellung von 2-Aminoalkyl-3,4-dihydro-4-oxo-7H-pyrrolo[2.3-d]pyrimidinen

(55) Pharmazie, Synthese, Substitution, Wirkstoffentwicklung, Pyrrol, Pyrimidin, Pyrrolo[2.3-d]pyrimidin, Aminoalkane, Thioether, α -Halogenacylhalogenide

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2-Aminoalkyl-3,4-dihydro-4-oxo-7H-pyrrolo[2.3-d]pyrimidinen der allgemeinen Formel I, worin R¹ = alkyl,

R² und R³ = H, alkyl, heteroalkyen, aryl

bedeuten. Diese Verbindungen stellen potentielle Pharmaka dar. Sie sind gleichzeitig Zwischenprodukte der pharmazeutischen Industrie. Ziel der Erfindung ist es, ausgehend von

5-Alkylthio-2-amino-3,4-dicarbamoyl-1H-pyrrolen der allgemeinen Formel IV, worin R¹ = alkyl

bedeutet, 2-Aminoalkyl-3,4-dihydro-4-oxo-7H-pyrrolo[2.3-d]-pyrimidine der allgemeinen Formel I darzustellen. Die Synthese der Verbindungen der allgemeinen Formel I erfolgt durch schrittweise Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel IV mit α -Halogenacylhalogeniden und Aminen zu den Zwischenprodukten der allgemeinen Formeln II und III, worin R¹, R² und R³ obige Bedeutung besitzen, die anschließend unter basischen Bedingungen zu den Endprodukten der allgemeinen Formel I cyclisiert werden.

Patentanspruch:

Verfahren zur Herstellung von 2-Aminoalkyl-3,4-dihydro-4-oxo-7H-pyrrolo[2.3-d]pyrimidinen der allgemeinen Formel I,

worin

R¹ = alkyl,

R² und R³ = H, alkyl, heteroalkylen, aryl

bedeuten,

gekennzeichnet dadurch, daß 5-Alkylothio-2-amino-3,4-dicarbamoyl-1H-pyrrole der allgemeinen Formel IV, worin

R¹ = alkyl

bedeutet,

mit α-Halogenacylhalogeniden in einem organischen Lösungsmittel zu 5-Alkylothio-3,4-dicarbamoyl-2-(α-halogenacylamino)-1H-pyrrolen der allgemeinen Formel II, worin

R¹ = alkyl

bedeutet,

umgesetzt werden, die anschließend in einer Reaktion mit Aminen in einem organischen Lösungsmittel zu 5-Alkylothio-2-(α-aminoacylamino)-3,4-dicarbamoyl-1H-pyrrolen der allgemeinen Formel III, worin

R¹, R² und R³ obige Bedeutung besitzen, reagieren, die in einer letzten Stufe unter basischen Bedingungen zu den Endprodukten der allgemeinen Formel I cyclisieren.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Synthese von 2-Aminoalkyl-3,4-dihydro-4-oxo-7H-pyrrolo[2.3-d]pyrimidinen der allgemeinen Formel I,

worin

R¹ = alkyl,

R² und R³ = H, alkyl, heteroalkylen, aryl

bedeuten.

Die Verbindungen stellen potentielle Pharmaka und gleichzeitig Zwischenprodukte der pharmazeutischen Industrie dar.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Verbindungen der allgemeinen Formel I werden bisher weder in der Patent- noch in der Fachliteratur beschrieben. Damit werden erstmals 2-Aminoalkyl-3,4-dihydro-4-oxo-7H-pyrrolo[2.3-d]pyrimidinderivate mit obigem Substitutionsmuster hergestellt, während bisher vor allem 4-Aminopyrrolo[2.3-d]pyrimidine (DE 3036390; DE 3111155; DE 2818676; EP 5205; US 3988338; Chem. Ber. 1976, 109 [9], 2983–95; J. Amer. Chem. Soc. 87 [9], 1995–2003, 1965) und 2-Amino-5-aminomethylpyrrolo[2.3-d]pyrimidine (EP 79447; EP 119591) hergestellt und getestet worden sind.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, eine einfache und schnelle Herstellungsmethode für bisher nicht zugängliche 2-Aminoalkyl-3,4-dihydro-4-oxo-7H-pyrrolo[2.3-d]pyrimidine der allgemeinen Formel I mit gut zugänglichen Ausgangsprodukten zu entwickeln, um damit die Palette potentieller Pharmaka bzw. interessanter Zwischenprodukte zu erweitern.

Darstellung des Wesens der Erfindung

Aufgabe der Erfindung ist ein Verfahren zur Synthese von 2-Aminoalkyl-3,4-dihydro-4-oxo-7H-pyrrolo[2.3-d]pyrimidinen der allgemeinen Formel I,

worin

R¹ = alkyl,

R² und R³ = H, alkyl, heteroalkylen, aryl

bedeuten.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß 5-Alkylothio-2-amino-3,4-dicarbamoyl-1H-pyrrole der allgemeinen Formel IV,

worin R¹ = alkyl

bedeutet,

mit α -Halogenacylhalogeniden in einem organischen Lösungsmittel umgesetzt werden. Die hierbei entstehenden 5-Alkylthio-2-(α -halogenacylamino)-3,4-dicarbamoyl-1H-pyrrole der allgemeinen Formel II,

worin

R^1 = alkyl

bedeutet,

werden mit Aminen in einem organischen Lösungsmittel zur Reaktion gebracht. Die auf diese Weise gewonnenen substituierten 5-Alkylthio-2-(α -aminoacylamino)-3,4-dicarbamoyl-1H-pyrrole der allgemeinen Formel III,

worin:

R^1 = alkyl,

R^2 und R^3 = H, alkyl, heteroalkylen, aryl

bedeuten,

werden unter basischen Bedingungen zu den Endprodukten der allgemeinen Formel I cyclisiert. Die Aufarbeitung der Zwischen- und Endprodukte erfolgt in an sich bekannter Weise.

Ausführungsbeispiele

Die Erfindung soll nachstehend an drei Ausführungsbeispielen erklärt werden.

Beispiel 1

Darstellung von 2-(Chloracetylamino)-3,4-dicarbamoyl-5-methylthio-1H-pyrrol

$C_9H_{11}ClN_4O_3S$ (290,70)

0,01 mol 2-Amino-3,4-dicarbamoyl-5-methylthio-1H-pyrrol wird in 25 ml Dimethylformamid gelöst. Zu dieser Lösung wird 0,01 mol Chloracetylchlorid zugetropft und das Gemisch 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach gießt man auf Wasser und saugt den gebildeten Niederschlag ab.

Das Produkt wird aus Methanol umkristallisiert.

Schmelzpunkt: 243–245°C

Ausbeute: 79%

In analoger Weise wurde hergestellt:

2-(Chloracetylamino)-3,4-dicarbamoyl-5-ethylthio-1H-pyrrol, $C_{10}H_{13}ClN_4O_3S$ (304,75)

Schmelzpunkt: 197–199°C, Ausbeute: 84%

Beispiel 2

Darstellung von 3,4-Dicarbamoyl-5-methylthio-2-(morpholinoacetylamino)-1H-pyrrol

$C_{13}H_{19}N_5O_4S$ (341,39)

Zu 0,01 mol 2-(Chloracetylamino)-3,4-dicarbamoyl-5-methylthio-1H-pyrrol werden in 20 ml Dimethylformamid 0,02 mol Morphin zugesetzt. Es wird 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten gießt man den Reaktionsansatz auf Wasser und saugt den Niederschlag ab.

Das Produkt wird aus Ethanol umkristallisiert.

Schmelzpunkt: 272–275°C

Ausbeute: 74%

In analoger Weise werden die in Tabelle 1 zusammengefaßten Verbindungen dargestellt.

Tabelle 1:
Verbindungen gemäß Formel III

Nr.	R^1	R^2	R^3
1	CH ₃	H	C ₆ H ₅
2	CH ₃	H	o-CH ₃ C ₆ H ₄
3	CH ₃	H	o-CH ₃ OC ₆ H ₄
4	CH ₃	H	o,m-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃
5	CH ₃	H	m-CH ₃ C ₆ H ₄
6	CH ₃	H	m-ClC ₆ H ₄
7	CH ₃	H	o-ClC ₆ H ₄

Nr.	Summenformel	Molmasse	Ausbeute (%)	Schmelzpunkt (°C)
1	$C_{15}H_{17}N_5O_3S$	347,39	75	228–30
2	$C_{16}H_{19}N_5O_3S$	361,42	84	233–35
3	$C_{16}H_{19}N_5O_4S$	377,42	72	157–59
4	$C_{17}H_{21}N_5O_3S$	375,45	87	210–13
5	$C_{16}H_{19}N_5O_3S$	361,42	82	205–07
6	$C_{15}H_{16}ClN_5O_3S$	381,84	75	182–84
7	$C_{15}H_{16}ClN_5O_3S$	381,84	65	231–32

In analoger Weise wurden des weiteren folgende Derivate dargestellt:

3,4-Dicarbamoyl-5-ethylthio-2-(morpholinoacetylamino)-1H-pyrrol, $C_{14}H_{21}N_5O_4S$ (355,41)

Schmelzpunkt: 239–40°C

Ausbeute: 79%

3,4-Dicarbamoyl-5-ethylthio-2-(1,2,3,4-tetrahydroisochinolinoacetylarnino)-1H-pyrrol, C₁₉H₂₃N₅O₃S (401,50)

Schmelzpunkt: 235–36°C

Ausbeute: 82%

3,4-Dicarbamoyl-5-methylthio-2-(1,2,3,4-tetrahydroisochinolinoacetylarnino)-1H-pyrrol, C₁₈H₂₁N₅O₃S (387,46)

Schmelzpunkt: 278–80°C

Ausbeute: 87%

Beispiel 3

**Darstellung von 5-Carbamoyl-6-methylthio-2-morpholinomethyl-3,4-dihydro-4-oxo-7H-pyrrolo[2.3-d]pyrimidin,
C₁₃H₁₇N₅O₃S (323,37)**

0,01 mol 3,4-Dicarbamoyl-5-methylthio-2-(morpholinoacetylarnino)-1H-pyrrol wird in 25 ml Natronlauge (4 mol/l) gelöst und für 2 min zum Kochen gebracht. Nach Erkalten der Lösung wird mit HCl (2 mol/l) neutralisiert und der Niederschlag abgesaugt.

Schmelzpunkt: 355–57°C

Ausbeute: 70%

In analoger Weise werden die in Tabelle 2 zusammengefaßten Verbindungen dargestellt.

Tabelle 2:
Verbindungen gemäß Formel I

Nr.	R ¹	R ²	R ³
1	CH ₃	H	C ₆ H ₅
2	CH ₃	H	o-CH ₃ C ₆ H ₄
3	CH ₃	H	o-CH ₃ OC ₆ H ₄
4	CH ₃	H	o,m-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃
5	CH ₃	H	m-CH ₃ C ₆ H ₄
6	CH ₃	H	m-ClC ₆ H ₄
7	CH ₃	H	o-ClC ₆ H ₄

Nr.	Summenformel	Molmasse	Ausbeute (%)	Schmelzpunkt (°C)
1	C ₁₅ H ₁₅ N ₅ O ₂ S	329,38	77	253–55
2	C ₁₆ H ₁₇ N ₅ O ₂ S	343,41	81	210–12
3	C ₁₆ H ₁₇ N ₅ O ₃ S	359,41	79	201–02
4	C ₁₇ H ₁₉ N ₅ O ₂ S	357,44	80	190–92
5	C ₁₆ H ₁₇ N ₅ O ₂ S	343,41	75	178–79
6	C ₁₅ H ₁₄ CIN ₅ O ₂ S	363,82	72	240–41
7	C ₁₅ H ₁₄ CIN ₅ O ₂ S	363,82	60	271–72

In analoger Weise wurden des weiteren folgende Derivate dargestellt:

5-Carbamoyl-6-ethylthio-2-(morpholinomethyl)-3,4-dihydro-4-oxo-7H-pyrrolo[2.3-d]pyrimidin

C₁₄H₁₉N₅O₂S (337,39)

Schmelzpunkt: 210–12°C

Ausbeute: 75%

5-Carbomoyl-6-ethylthio-2-(1,2,3,4-tetrahydroisochinolinomethyl)-3,4-dihydro-4-oxo-7H-pyrrolo-[2.3-d]pyrimidin

C₁₉H₂₁N₅O₂S (383,46)

Schmelzpunkt: 220–21°C

Ausbeute: 72%

5-Carbamoyl-6-methylthio-2-(1,2,3,4-tetrahydroisochinolinomethyl)3,4-dihydro-4-oxo-7H-pyrrolo[2.3-d]pyrimidin

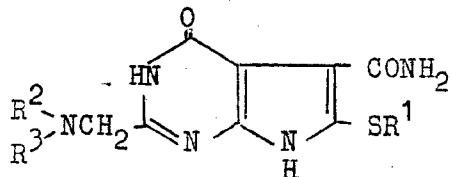
C₁₈H₁₉N₅O₂S (369,44)

Schmelzpunkt: 238–40°C

Ausbeute: 73%

- 4 -
Formelblatt

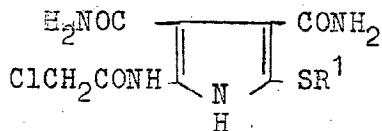
Formel I



R¹ = alkyl

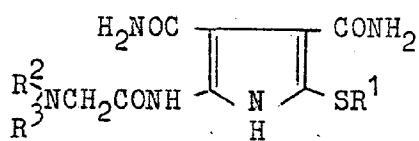
R², R³ = H, alkyl,
heteroalkylen,
aryl

Formel II



R¹ = alkyl

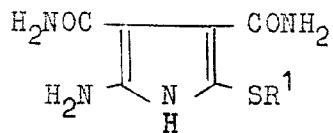
Formel III



R¹ = alkyl

R², R³ = H, alkyl,
heteroalkylen,
aryl

Formel IV



R¹ = alkyl